

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 710 649**

②1 N° d'enregistrement national :

**93 11667**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : C 08 J 5/18 , A 61 K 47/42 , 7/00 , C 12 N 1/00 , 5/00  
C 08 L 89:00

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 30.09.93.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 07.04.95 Bulletin 95/14.

⑤8 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : GERMINAL (SARL) — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Postalre Eric.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Orès.

⑤4 Film polymérique à base de prolamines, son procédé de préparation et ses applications .

⑤7 Ledit film est constitué par un polymère hydrophobe  
comprenant:

- (a) au moins une prolamine d'origine végétale,
- (b) au moins un plastifiant choisi dans le groupe consti-  
tué par les hydrates de carbone et les esters tels que phta-  
lates, adipates, sébacates, phosphates, citrates, tartrates  
et malates, le rapport prolamine: plastifiant étant compris  
entre 2:1 et 2:0,5 et
- (c) 5 à 30 % d'au moins un solvant choisi parmi les mo-  
nools, les diols et l'eau.

FR 2 710 649 - A1



La présente invention est relative à un film polymérique à base de prolamines d'origine végétale, aptes à être utilisées seules, comme matériau biodégradable ou en tant que supports et/ou vecteurs acceptables  
5 de substances actives et ses applications dans le domaine médical, vétérinaire, diététique ou autre.

Les prolamines entrent dans la composition de plusieurs céréales et notamment du blé, du seigle, de l'orge, de l'avoine, du riz, du millet et du maïs, avec  
10 des proportions qui varient entre 0,1 % (riz) et 3 % (blé).

Dans le blé, en particulier, ces prolamines contiennent une proportion importante en acides aminés azotés et peuvent être séparées en trois classes :

- 15 - prolamines de haut poids moléculaire,
- prolamines riches en soufre ( $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -gliadines et sous-unités de 35 000 et 40 000),
- prolamines pauvres en soufre ( $\omega$ -gliadines).

La Demanderesse s'est donné pour but de mettre  
20 au point un film apte à être utilisé aussi bien comme matériau biodégradable que comme film apte à être utilisé comme support et/ou vecteur de substances actives, qui soit d'origine naturelle et végétale, c'est-à-dire qui ne présente pas les inconvénients et les risques, notamment  
25 dans la transmission de virus (virus de la vache folle par exemple), des supports d'origine animale, présentant une consistance proche, telle que la gélatine.

La présente invention a pour objet un film à base d'un polymère, caractérisé en ce qu'il est constitué  
30 par un polymère hydrophobe comprenant :

- (a) au moins une prolamine d'origine végétale,
- (b) au moins un plastifiant choisi dans le groupe constitué par les hydrates de carbone, de préférence les polyols et les esters tels que phtalates,  
35 adipates, sébacates, phosphates, citrates, tartrates et malates,

le rapport prolamine:plastifiant étant compris entre 2:1 et 2:0,5 et

(c) 5 à 30 % d'au moins un solvant choisi parmi les monools, les diols et l'eau.

5 On peut citer comme exemples de monools et de diols : le méthanol, l'éthanol, le propanol, le 2-propanol, le butanol, le pentanol, l'hexanol, l'éthylène glycol, le propylène glycol ou le triméthylène glycol.

La prolamine selon l'invention est de préférence une prolamine native (c'est-à-dire non dénaturée),  
10 issue soit de la farine, soit du gluten frais d'une céréale, telle que le blé, le maïs, l'orge, l'avoine ou le seigle, de préférence le blé ou le maïs.

De tels films polymériques, à base uniquement  
15 de prolamine, peuvent se présenter soit sous forme de gel, soit sous forme de film sec (feuille de quelques micromètres à quelques millimètres d'épaisseur, par exemple), selon le degré d'évaporation du solvant.

Ces films, du fait de leur hydrophobicité élevée,  
20 vée, permettent d'éviter certaines interactions contenant-contenu et sont aptes à être utilisés seuls, comme matériau biodégradable ou, en association avec des substances actives, comme support ou vecteur desdites substances actives.

25 Dans le domaine pharmaceutique en particulier, de tels films, (film sec ou gel) présentent une texture qui permet leur administration orale, avec la particularité de se désagréger lentement (film sec : entre 5 minutes et 60 minutes, selon le cas) dans la cavité buccale  
30 ou de se dissoudre lentement (gel) ; de tels films (film sec ou gel) permettent en particulier de résoudre le problème de l'administration orale de substances actives, lorsqu'il existe des problèmes de déglutition, notamment en pédiatrie, en gériatrie, ou en chirurgie dentaire, par  
35 rapport aux formes d'administration à avaler ou à mâcher.

De tels films répondent ainsi mieux aux besoins de la pratique, notamment en ce qu'ils peuvent être associés à n'importe quelle substance active (hydrophile ou hydrophobe), sont d'origine végétale, sont de qualité alimentaire (non-toxicité) et sont biodégradables.

Ils possèdent en outre une texture et des propriétés mécaniques (malléabilité, élasticité, non-adhésivité, homogénéité) telles que les films obtenus trouvent application aussi bien comme matériau biodégradable (contenants tels que sacs poubelles, objets jetables) que comme support dans différents types d'industries, du fait de leur hydrophobicité, en particulier dans les peintures, les vernis etc... ainsi qu'en dermocosmétique : systèmes transdermiques, peau artificielle, culture de fibroblastes et de kératinocytes, film dépilatoire, gels solaires....

Selon un mode de réalisation avantageux dudit film polymérique, le plastifiant est de préférence choisi parmi le glycérol, le sorbitol, le xylitol, le néosorb® 70/70 (mélange contenant au moins 70 % de sorbitol et de l'eau, produit Roquette), le PEG 400 et le PEG 1000.

De préférence, le plastifiant est du glycérol, du sorbitol, du xylitol ou un mélange de ceux-ci.

Selon une disposition préférée de ce mode de réalisation, le plastifiant est un mélange de sorbitol et de glycérol dans des proportions comprises entre 2:1 et 2,5:1.

Selon un autre mode de réalisation avantageux dudit film polymérique, il est constitué à partir d'une composition liquide de départ, qui comprend :

- . entre 40 et 80 % d'au moins une prolamine en solution dans un solvant hydroalcoolique dont le titre en alcool est compris entre 40 et 80 %, et

- . au moins un plastifiant, le rapport plastifiant:solution alcoolique de prolamine étant compris

entre 0,10:1 et 0,50:1, de préférence entre 0,20:1 et 0,23:1.

En modifiant le rapport plastifiant:solution alcoolique de prolamine, on obtient soit un film plus ou  
5 moins cassant (faible quantité de plastifiant), soit un film plus ou moins souple (quantité plus importante de plastifiant). Le film plus ou moins cassant trouve notamment application sous forme particulière alors que le film plus ou moins souple trouve application sous forme  
10 de feuille ou peut être aisément mis en forme.

Conformément à l'invention, le solvant est choisi parmi les monools et les diols, tels que ceux définis ci-dessus.

De manière inattendue, de tels films polymériques présentent simultanément :

- des propriétés mécaniques particulières : malléabilité, élasticité, et
  - une texture homogène, stable dans le temps, thermoplastique et non-adhésive,
- 20 particulièrement bien adaptées à leur utilisation, soit sous une forme galénique solide (film sec), soit sous la forme d'un gel, à administration orale, par désagrégation ou dissolution rapide dans la cavité buccale ; en effet, malgré l'hydrophobicité du film, ce dernier se désagrége  
25 ou se dissout rapidement à pH acide.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation dudit film polymérique.

Ledit procédé comprend :

- (a) l'addition d'au moins un plastifiant, sous  
30 agitation, à une solution hydroalcoolique d'au moins une prolamine de céréale, à une température comprise entre la température ambiante (18-20°C) et 40°C, et

- (b) obtention d'un gel.

Selon un mode de mise en oeuvre avantageux  
35 dudit procédé, pour l'obtention d'un film sec, le gel

obtenu en (b) est :

(c) étalé sur un support approprié et

(d) soumis à un séchage (stabilisation et équilibre du produit par rapport à l'environnement :  
5 température, hygrométrie).

Selon un autre mode de mise en oeuvre avantageux dudit procédé, préalablement à l'étape (a), les prolamines sont avantageusement extraites de la farine de céréale ou du gluten frais par :

10 - extraction à l'aide d'un solvant hydroalcoolique dont le titre alcoolique est compris entre 40 et 80 %, à une température comprise entre la température ambiante et 40°C,

- séparation de la phase solide et de la phase  
15 liquide,

- concentration en prolamines de la phase liquide obtenue et obtention d'une solution hydroalcoolique à 50 à 80 % en prolamines.

Selon un autre mode de mise en oeuvre avantageux dudit procédé, l'étape (d) de séchage est réalisée à  
20 une température comprise entre 20°C et 26°C, et à un taux d'humidité relative compris entre 50 et 75 % (atmosphère dont la teneur en eau est de 11 g/m<sup>3</sup> d'air).

Selon un autre mode de mise en oeuvre avantageux de ladite étape (d), ledit séchage est réalisé à une  
25 température comprise entre 55°C et 65°C et à un taux d'humidité relative compris entre 2 et 10 % (atmosphère dont la teneur en eau est de 2 g/m<sup>3</sup> d'air).

Conformément à l'invention l'étape de séchage  
30 dure entre 16 et 70 heures.

En variante, dans le cas où la solution hydroalcoolique de prolamine n'est pas utilisée immédiatement pour préparer le polymère, elle peut être stockée, après évaporation sous forme de poudre, puis  
35 être remise en solution hydroalcoolique au moment de la préparation du polymère.

La présente invention a également pour objet une composition, caractérisée en ce qu'elle comprend un film (film sec ou gel) tel que défini ci-dessus, associé à au moins une substance active.

5 On entend par substance active, au sens de l'invention, aussi bien une substance chimique (peinture, vernis...), une substance biologique (cellules telles que fibroblastes, etc...) , un principe actif (médicament), une substance diététique, une substance dite cosmétolo-  
10 gique (filtre solaire, substance dépilatoire), qu'un produit alimentaire.

Une telle composition peut se présenter :

- sous forme de granules ou de blocs de taille et de poids variables, selon l'application recherchée,  
15 dans le cas d'un film sec, ou
- sous forme de gels.

De telles compositions (film sec ou gel) sont particulièrement adaptées aux applications du domaine médical, cosmétique, agro-alimentaire ou agronomique, qui  
20 nécessitent l'utilisation de polymères biodégradables, non-toxiques, à partir d'un support solide pouvant être mis en forme.

En outre, et ce, de manière inattendue, un tel film, dans son application en tant que vecteur pharmaceu-  
25 tique, intervient dans la biodisponibilité de la substance active qui lui est associée (effet retard).

A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer :

\* comme applications du film selon l'invention, sous  
30 forme de composition (film associé à au moins une substance active) :

- domaine médical : vecteur de médicament à administration orale ou transdermique, gel dermique, gel buccal ;
- 35 - domaine dermocosmétique : peau reconstituée, gel solaire, système dépilatoire ;

- autre domaine : support de culture cellulaire (association à substances nutritives).

\* comme applications du film selon l'invention seul (c'est-à-dire non associé à une substance active) :

5 - matériaux biodégradables.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de  
10 la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

15 **EXEMPLE 1 : Préparation d'un film conforme à l'invention.**

A. Extraction des gliadines de blé :

A.1. Extraction à partir de farine de blé :

a) 1 kg à 3 kg de farine de blé sont additionnés à 10 l d'éthanol dont le titre en alcool est de  
20 55 % ; le mélange est agité pendant environ 1 heure à 40°C.

b) Les phases solide et liquide du mélange obtenu sont séparées par filtration ou centrifugation ; on récupère le surnageant, qui contient des gliadines à une  
25 concentration d'environ 5 %.

c) On concentre cette solution une première fois, par ultrafiltration, de manière à obtenir une solution enrichie en gliadines (10-20 %),

d) puis cette solution est concentrée par évaporation sous vide poussé ; cette dernière étape permet  
30 d'obtenir un gel hydroalcoolique concentré à 50 à 80 % en gliadines.

A.2. Extraction à partir de gluten frais :

a) 100 g de gluten frais sont additionnés à  
35 50 g d'alcool, dans les mêmes conditions qu'à l'étape a) de A.1.



b) cette étape est identique à l'étape b) de A.1. ; toutefois, on obtient directement une solution hydroalcoolique dans laquelle la concentration en gliadines est d'environ 20 %, ce qui permet d'éviter l'étape c) de A.1..

d) cette étape est identique à l'étape d) de A.1..

## B. Préparation du film polymérique

### B.1. Gel polymérique :

- le/les plastifiant(s) est. (sont) ajouté(s) sous agitation au gel hydroalcoolique obtenu en A. (A.1. ou A.2.) et maintenu à 40°C ;
- après quelques minutes, une partie du solvant alcoolique étant évaporée, on obtient le gel conforme à l'invention, qui peut être transformé, si désiré, en film sec.

B.2. Obtention d'un film polymérique sec conforme à l'invention par :

- étalement du gel sur un support approprié (support en téflon, en polypropylène, en verre ou en acier inoxydable),
- évaporation du solvant, soit à 24°C et à un taux d'humidité relative de 60 %, pendant environ une quarantaine d'heures, soit à 60°C et à un taux d'humidité relative de 2 %, pendant une vingtaine d'heures.

On obtient, selon les concentrations et les plastifiants utilisés, les films secs dont les compositions, les qualités mécaniques et la texture sont illustrées aux Tableaux ci-après.

La signification des abréviations dans les Tableaux ci-après est la suivante :

soup. : souple ; fil. : filant ; bril. : brillant ;  
fiss. : fissuré ; cass. : cassant ; film. : filmogène ;  
ét. : éthanol ; sol. : solution ; coll. : collant ;  
rig. : rigide.

- Le degré d'homogénéité est exprimé de la façon suivante :

+++ : très homogène ; ++ : homogène ; + : assez homogène ; ± : peu homogène ; - : très peu homogène  
5 (présence de grumeaux) ; 2- : non-homogène (présence de nombreux grumeaux).

- Le degré de limpidité est exprimé de la façon suivante :

+++ : très limpide ; ++ : limpide ; + : assez  
10 limpide ; ± : peu limpide ; - : très peu limpide ; 2- : opalescent.

- Le caractère physique d'adhésion est exprimée de la façon suivante :

++ : très adhésif ; + : adhésif ; ± : assez  
15 adhésif ; - : peu adhésif ; 2- : très peu adhésif ; 3- : non adhésif (retrait du film avec peu d'énergie).

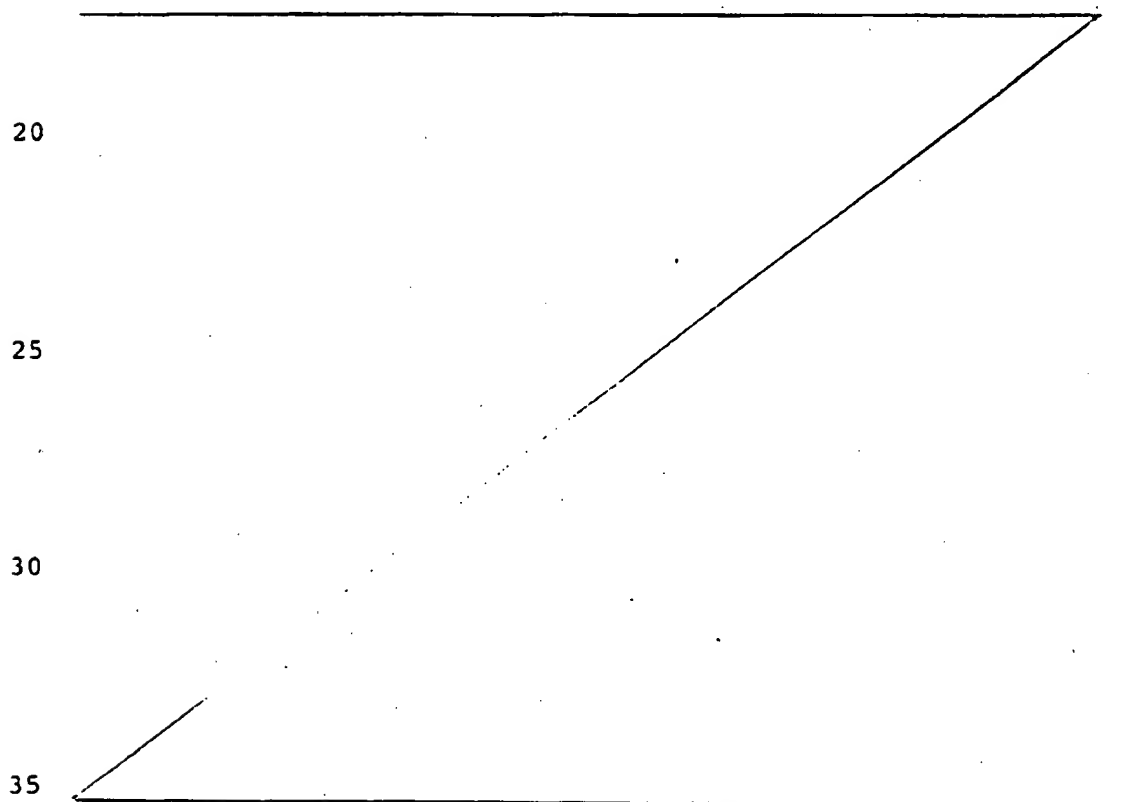


Tableau I : Compositions 1 à 5 et leurs propriétés

| Matières<br>lères         | Comp 1 (E8)   |              | Comp 2 (E10)  |              | Comp 3 (E11)  |             | Comp 4 (E12)  |            | Comp 5 (E14)  |             |
|---------------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|-------------|---------------|------------|---------------|-------------|
|                           | Comp.<br>en % | Qté          | Comp.<br>en % | Qté          | Comp.<br>en % | Qté         | Comp.<br>en % | Qté        | Comp.<br>en % | Qté         |
| gliadine (g)              | 36            | 3,6          | 36            | 3,6          | 36            | 3,6         | 36            | 3,6        | 36            | 3,6         |
| sol. à 50 %<br>d'ét. (ml) | 46            | 4,6          | 46            | 4,6          | 46            | 4,6         | 46            | 4,6        | 46            | 4,6         |
| glycérol (g)              | 5,4           | 0,54         |               |              |               |             | 18            | 1,8        |               |             |
| sorbitol (g)              | 12,6          | 1,26         |               |              |               |             |               |            | 18            | 1,8         |
| 2-éthylhexyl<br>phtalate  |               |              | 18            | 1,8          |               |             |               |            |               |             |
| triéthyl<br>citrate (g)   |               |              |               |              | 18            | 1,8         |               |            |               |             |
| <b>PROPRIETES</b>         |               |              |               |              |               |             |               |            |               |             |
| homogénéité               | T amb<br>+++  | T=60°<br>+++ | T amb<br>+++  | T=60°<br>+++ | T amb<br>++   | T=60°<br>++ | T amb<br>+    | T=60°<br>+ | T amb<br>++   | T=60°<br>++ |
| limpidité                 | 2-            | 2-           | 2-            | 2-           | 2-            | 2-          | +             | +          | +             | +           |
| tps séchage               | 31 h          | 23 h         | 5 j           | 30 h         | 4 j           | 54 h        | 6 j           | 27 h       | 27 h          | 24 h        |
| adhésion                  | -             | 2-           | 3-            | 3-           | 3-            | 3-          | ++            | +          | +/-           | -           |
| texture                   | soup.         | soup.        | fiss.         | cass.        | fiss.         | cass.       | film.         | soup.      | soup.         | -soup       |
| étirement (cm)            | 4→8           | 3→7          | 0             | 0            | 0             | 0           | 3→9           | 3,5→7      | 3,5→6         | 3,5→6       |
| perte de<br>masse (g %)   | 29            | 37           | 39            | 34           | 56            | 49          | 59            | 45         | 29            | 33          |

TABLEAU II

| Composition 6 (E18)              |            |          |
|----------------------------------|------------|----------|
| Matières lères                   | Comp. en % | Quantité |
| gliadine (g)                     | 36,4       | 3,6      |
| solution à 50%<br>d'éthanol (ml) | 46,5       | 4,6      |
| PEG 1000 (g)                     | 17,1       | 1,7      |
| <b>Propriétés des films</b>      | T amb.     | T=60°    |
| homogénéité                      | +          | +        |
| limpidité                        | +          | -        |
| temps séchage                    | 48 h       | 4 h      |
| adhésion                         | ++         | 2-       |
| texture                          | collant    | cassant  |
| perte de masse (g %)             | mou<br>36  | 36       |

TABLEAU III

| Composition 7 (E25)              |            |          |
|----------------------------------|------------|----------|
| Matières lères                   | Comp. en % | Quantité |
| gliadine (g)                     | 36,4       | 3,6      |
| solution à 50%<br>d'éthanol (ml) | 46,5       | 4,6      |
| PEG 400 (g)                      | 17,1       | 1,7      |
| <b>Propriétés des films</b>      | T amb.     | T=60°    |
| homogénéité                      | +          | +        |
| limpidité                        | +          | +        |
| temps séchage                    | 68 h       | 22 h     |
| adhésion                         | +          | -        |
| texture                          | filant     | rigide - |
| perte de masse (g %)             | 45         | 42       |

30

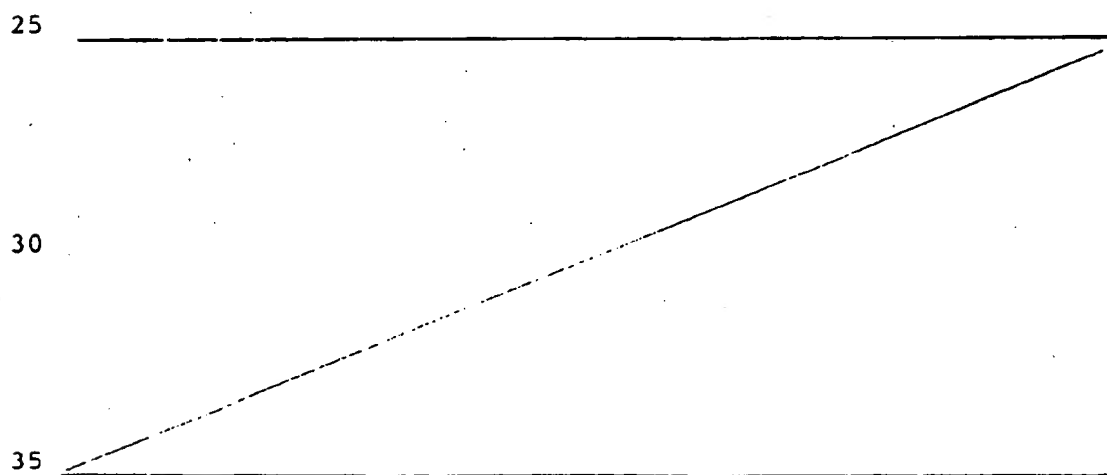
35

TABLEAU IV

|    | Matières lères                | Composition 8 (E40) |                      | Composition 9 (E42) |                  |
|----|-------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|------------------|
|    |                               | Comp. en %          | Qté                  | Comp. en %          | Qté              |
| 5  | gliadine (g)                  | 36                  | 3,6                  | 36                  | 3,6              |
|    | solution à 50% d'éthanol (ml) | 46                  | 4,6                  | 46                  | 4,6              |
|    | xylitol (g)                   | 18                  | 1,8                  |                     |                  |
| 10 | néosorb 70/70 (g)             |                     |                      | 18                  | 1,8              |
|    | <b>Propriétés des films</b>   | T=24°<br>60% H.R    | T=60°<br>2 % H.R     | T=24°<br>60 % H.R   | T=60°<br>2 % H.R |
|    | homogénéité                   | ++                  | ++                   | ++                  | ++               |
|    | limpidité                     | ++                  | ++                   | 2-                  | ++               |
|    | temps séchage                 | 4 j                 | 16 h                 | 40 h                | 16 h             |
|    | adhésion                      | -                   | -                    | 2-                  | -                |
| 15 | texture                       | souple              | rigide               | souple              | rigide           |
|    | étirement (cm)                | 2→6                 | 3,5→4                | 3→14                | 0,5              |
|    | perte de masse (g %)          | 26                  | 38<br>(en 6 j)<br>44 | 33                  | 44               |

H.R. = Humidité Relative

20 La structure des gels conformes à l'invention est complexe et implique des liaisons variées (ioniques, covalentes...) ; les gels n'ont pas de structure rigide, c'est seulement lors d'une évaporation suffisante des solvants que la rigidité apparaît.



**EXEMPLE 2 : Rôle du pH.**

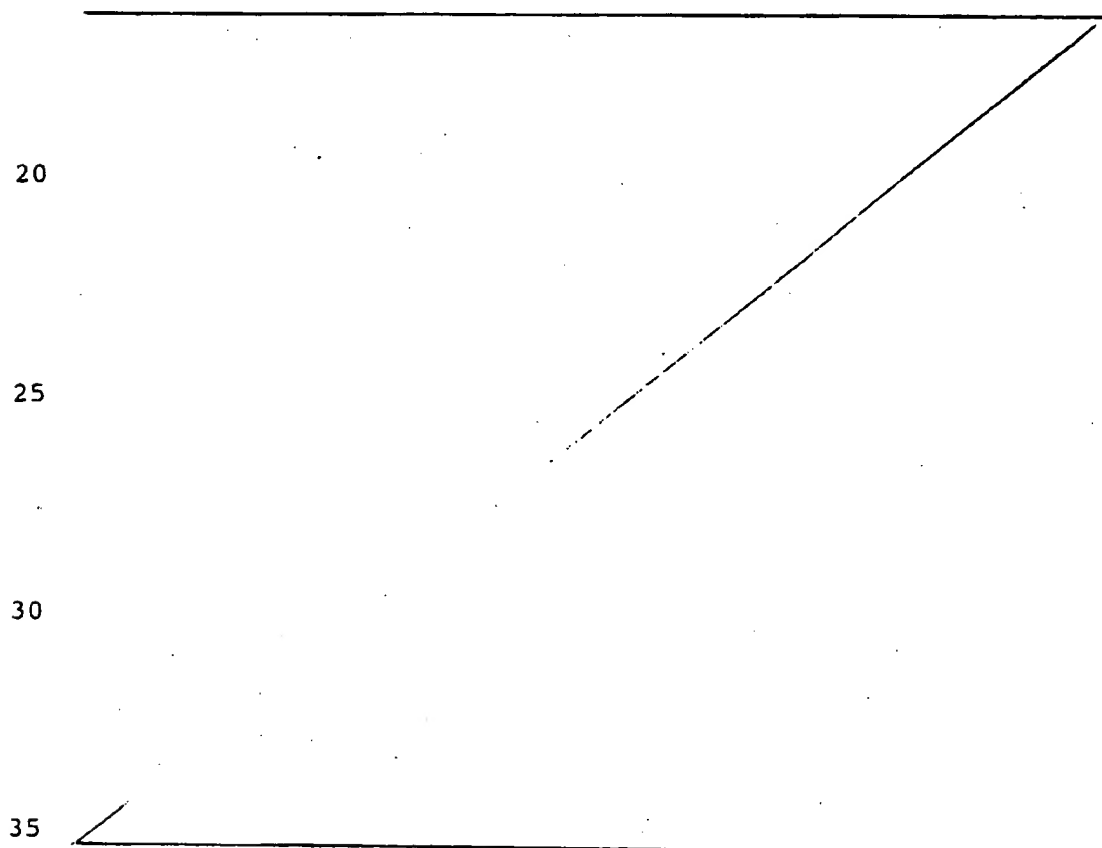
TABLEAU V :

| Matières lères                    | E1            |        | E3            |        | E4            |        | E5            |        |
|-----------------------------------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|
|                                   | Comp.<br>en % | Qté    | Comp.<br>en % | Qté    | Comp.<br>en % | Qté    | Comp.<br>en % | Qté    |
| gliadine (g)                      | 36            | 3,6    | 36            | 3,6    | 36            | 3,6    | 36            | 3,6    |
| solution à 50 %<br>d'éthanol (ml) | 46            | 4,6    | 46            | 4,6    | 46            | 4,6    | 46            | 4,6    |
| pH solution al-<br>coolique       | 6,9           |        | 3,0           |        | 10,0          |        | 5,5           |        |
| glycérol (g)                      | 18            | 1,8    | 18            | 1,8    | 18            | 1,8    | 18            | 1,8    |
| <b>Propriétés</b>                 | T amb.        | T=60°C | T amb.        | T=60°C | T amb.        | T=60°C | T amb.        | T=60°C |
| homogénéité                       | ±             | ±      | -             | -      | 2-            | 2-     | 2-            | 2-     |
| limpidité                         | ±             | ±      | -             | -      | -             | -      | 2-            | 2-     |
| temps de séchage                  | 16 h          | 16 h   | 48 h          | 22 h   | 48 h          | 20 h   | 48 h          | 20 h   |
| perte de masse                    | 32            | 45     | 37            | 46     | 39            | 45     | 54            | 47     |
| (en %)                            |               |        |               |        |               |        |               |        |
| adhésion                          | +             | ±      | +             | ±      | ±             | -      | ±             | ±      |
| texture                           | collant       | souple | souple        | souple | souple        | souple | souple        | souple |
| étirement (cm)                    | 1,5→8,5       | 4→8,5  | filant        | 4→7    | 4→13          | 4→7,5  | 4→10          | 3,9→6  |
| totalément sec en                 | 5 jours       | 40 h   |               |        |               |        |               |        |

Les conditions de préparation sont les mêmes que celles de l'exemple 1.

Les solutions hydroalcooliques à pH 3/5,5/6,9 et 10 sont préparées comme suit :

- 5           - la solution à pH 6,9 est la solution hydroalcoolique sans aucun ajout,
- la solution à pH 3 est ajustée avec de l'acide chlorhydrique,
- la solution à pH 10 est ajustée avec de
- 10 l'ammoniaque,
- la solution à pH 5,5 est préparée de la façon suivante : 40 ml d'éthanol, 60 ml de solution tampon phosphate monopotassique et disodique de pH 5,5 (cf. Pharmacopée Xème édition, solutions tampons, chap.
- 15 VII.1.3., 1989).



**EXEMPLE 3** : Rôle du temps de séchage et du pourcentage d'humidité relative.

**TABLEAU VI** : Rôle du temps de séchage et du pourcentage d'humidification relative sur les propriétés des films obtenus

|  | E1                        |                          | E2                        |                           | E3                        |                  | E4                      |                           | E5                       |                           |
|--|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| % en masse de sorbitol/masse de plastifiants | 100                       |                          | 80                        |                           | 70                        |                  | 60                      |                           | 50                       |                           |
| % en masse de glycérol/masse de plastifiants | 0                         |                          | 20                        |                           | 30                        |                  | 40                      |                           | 50                       |                           |
| température humidité relative (HR)           | 24°C<br>60 %              | 60°C<br>2 %              | 24°C<br>60 %              | 60°C<br>2 %               | 24°C<br>60 %              | 60°C<br>2 %      | 24°C<br>60 %            | 60°C<br>2 %               | 24°C<br>60 %             | 60°C<br>2 %               |
| temps séchage                                | 46 h                      | 23 h                     | 46 h                      | 23 h                      | 41 h                      | 20 h             | 24 h                    | 24 h                      | 72 h                     | 24 h                      |
| adhésion                                     | -                         | -                        | -                         | ±                         | 2-                        | -                | ±                       | ±                         | -                        | -                         |
| texture                                      | mou<br>soup.<br>5,5<br>21 | soup.<br>rig.<br>1<br>36 | soup.<br>mou<br>7,5<br>23 | soup.<br>mou<br>1,5<br>38 | soup.<br>mou<br>4,5<br>30 | soup.<br>2<br>39 | soup.<br>mou<br>9<br>29 | soup.<br>bril.<br>2<br>42 | soup.<br>mou<br>12<br>26 | soup.<br>bril.<br>2<br>42 |
| étirement (cm)                               |                           |                          |                           |                           |                           |                  |                         |                           |                          |                           |
| perte de masse (g %)                         |                           |                          |                           |                           |                           |                  |                         |                           |                          |                           |
| après temps humidification                   | 21j à 60%HR               | 21j à 60%HR              | 21j à 60%HR               | 21j à 60%HR               | 21j à 60%HR               | 21j à 60%HR      | 21j à 60%HR             | 21j à 60%HR               | 21j à 60%HR              | 21j à 60%HR               |
| prise en eau g%                              | 15                        | 19                       | 23                        | 38                        | 30                        | 21               | 29                      | 42                        | 26                       | 31                        |



TABLEAU VII :

|  | E6           |             | E7           |             | E8           |             | E9           |             |
|--|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
|  | 24°C<br>60 % | 60°C<br>2 % | 24°C<br>60 % | 60°C<br>2 % | 24°C<br>60 % | 60°C<br>2 % | 24°C<br>60 % | 60°C<br>2 % |
| % en masse de sorbitol/masse de plastifiants |              | 40          |              | 30          |              | 20          |              | 0           |
| % en masse de glycérol/masse de plastifiants |              | 60          |              | 70          |              | 80          |              | 100         |
| température                                  | 72 h         | 24 h        | 72 h         | 24 h        | 72 h         | 24 h        | 72 h         | 24 h        |
| humidité relative (HR)                       | -            | ±           | +            | +           | ++           | ++          | ++           | ++          |
| temps séchage                                | mou          | souple      | mou          | souple      | mou          | souple      | coll.        | soup.       |
| adhésion                                     | fil.         | bril.       | fil.         | bril.       | fil.         | bril.       | fil.         | bril.       |
| texture                                      | 11,5         | 2           | 15           | 2           | 15           | 3           | 215          | 3           |
| étirement (cm)                               | 30           | 45          | 29           | 45          | 29           | 47          | 30           | 47          |
| v. moyenne perte de masse (g %)              |              | 20j à 60%HR |              | 20j à 60%HR |              | 21j à 60%HR |              | 21j à 60%HR |
| après temps humidification                   |              | 29          |              | 32          |              | 32          |              | 35          |
| prise en eau g%                              |              |             |              |             |              |             |              |             |

Dans ces Tableaux, la formule retenue pour chaque essai est la suivante :

- gliadine 36 %,

- solution hydroalcoolique 46 %,
- plastifiant (sorbitol/glycérol) 18 %, avec différents rapports sorbitol:glycérol.

Le protocole de mise en oeuvre pour chaque essai est le suivant :

- la solution éthanol-eau (50 % d'éthanol) est placée à  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ,
- la gliadine est ajoutée sous agitation jusqu'à dissolution complète, à pH 6,9,
- le/les plastifiant(s) est(sont) ajouté(s) sous agitation au gel protéique à  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ,
- le film obtenu est coulé sur un support en polypropylène,
- puis le séchage est réalisé soit à 60 % d'humidité relative et à une température de  $24 \pm 2^\circ\text{C}$  (condition opératoire A), soit à  $60 \pm 1^\circ\text{C}$  et à environ 2 % d'humidité relative (condition opératoire B).

Les résultats réunis dans les Tableaux ci-dessus montrent que le test d'étirement semble demander une plus grande force avec le gel séché dans les conditions B ; de plus, leur surface semble plus rugueuse que celle des films obtenus dans les conditions A.

Ces tableaux montrent également que les films conformes à l'invention présentent une capacité de fixation d'eau (prise en eau), ce qui représente un intérêt particulier en cosmétologie (dans les crèmes hydratantes, en particulier), pour les produits alimentaires et pour la peau artificielle.

30

35

**EXEMPLE 4** : Préparation de plusieurs formulations galéniques avec comme principe actif, la paracétamol.

a) Préparation des différentes formulations :

Deux modes d'incorporation de la substance active ont été étudiés. Le principe actif incorporé est le paracétamol. Il est choisi pour sa solubilité dans l'éthanol (1 dans 7 v/v) et pour son absorbance dans l'U.V..

\* Film polymérique à base de gliadines conformes à l'invention :

1. Incorporation du paracétamol dans le solvant utilisé pour la fabrication du gel de gliadines (formule A) :

30 % (m/m) de paracétamol est dissous dans le solvant hydroalcoolique, avant l'introduction des gliadines à 40°C.

La formule A présente la composition suivante :

|  | Composition centésimale (m/m) | Quantité (g) |
|--|-------------------------------|--------------|
| paracétamol                                  | 12,1                          | 3            |
| solvant hydroalcoolique (56 % v/v d'éthanol) | 40,4                          | 10           |
| gliadines                                    | 31,6                          | 7,827        |
| sorbitol                                     | 10,9                          | 2,695        |
| glycérol                                     | 5                             | 1,217        |

Le protocole de préparation du film est le suivant :

- dissolution du paracétamol dans le solvant hydroalcoolique placé dans un bain thermostaté à 42°C sous agitation mécanique ;
- après solubilisation complète du paracétamol, dissolution des gliadines, et

- addition du glycérol et du sorbitol, conformément à l'exemple 1.

Le gel, une fois homogène, est coulé sur une grande surface en polypropylène ; après séchage (stabilisation à 60°C et 2 % d'humidité relative, pendant 48 heures, les films obtenus sont pliés et roulés puis stabilisés pendant 10 jours à température et hygrométrie ambiante.

2. Incorporation du paracétamol dans la matrice protéique (formule B) :

La formule B présente la composition suivante :

|   | Composition centésimale (m/m) | Quantité (g) |
|---|-------------------------------|--------------|
| paracétamol                                   | 20,6                          | 2,5          |
| solvant hydro-alcoolique (56 % v/v d'éthanol) | 38,9                          | 4,716        |
| gliadines                                     | 27                            | 3,281        |
| sorbitol                                      | 9,5                           | 1,148        |
| glycérol                                      | 4                             | 0,492        |

Le protocole de préparation est le suivant :

- dissolution des gliadines dans le solvant hydroalcoolique placé dans un bain thermostaté à 42°C sous agitation mécanique ;

- après dissolution complète des gliadines, addition du glycérol et du sorbitol, conformément à l'exemple 1,

- addition du paracétamol.

Les conditions de séchage (stabilisation) sont identiques à celle de 1. ci-dessus.

3. Réalisation de "capsules" (formule C) :

La formule C présente la composition suivante :

|   | Composition centésimale (m/m) | Quantité (g) |
|---|-------------------------------|--------------|
| 5 solvant hydro-alcoolique (56 % v/v d'éthanol) | 48,9                          | 5,17         |
| gliadines                                       | 34                            | 3,6          |
| 10 sorbitol                                     | 11,9                          | 1,26         |
| glycérol  | 5,2                           | 0,54         |

Le film est séché (stabilisé) à une température de 60°C et à une humidité relative de 2 % pendant 24 heures. Ensuite, on incorpore 500 mg de paracétamol et on colle les bords avec un complément de gel. La capsule obtenue est stabilisée pendant 24 heures à 60°C et à une humidité relative de 2 %, puis 10 jours à température et hygrométrie ambiante avant de faire le test de dissolution.

\* Film polymérique de l'Art antérieur :

4. Incorporation du principe actif dans un gel de gélatine (formule 1) :

La formule 1 présente la composition

25

30

35

suivante :

|    | Composition<br>centésimale (m/m)                     | Quantité<br>(g) |
|----|--|-----------------|
| 5  | paracétamol  | 20,6            |
|    | solvant hydro-<br>alcoolique (56 %<br>v/v d'éthanol) | 4,6             |
|    | gélatine   | 3,6             |
| 10 | sorbitol   | 1,26            |
|    | glycérol   | 0,54            |

Le protocole de préparation est le suivant :

- addition de la gélatine sous agitation méca-
- 15 nique dans un récipient à col conique placé dans un bain  
thermostaté à 80°C,
- addition de glycérol et de sorbitol, lorsque  
la gélatine est entièrement dissoute,
- addition du paracétamol, lorsque le gel est
- 20 homogène.

Le gel obtenu est ensuite coulé dans des bou-  
chons métalliques et stabilisé à température et hygromé-  
trie ambiante pendant 12 jours. Les films stabilisés à  
une température de 60°C et une hygrométrie de 2 %  
25 d'humidité relative sont durs, cassants et collent au  
support.

5. Forme galénique du commerce : comprimé de  
500 mg de paracétamol (Doliprane®) (formule 2).

6. Forme galénique du commerce : gélule de  
30 500 mg de paracétamol (Dafalgan®) (formule 3).

. Test de dissolution :

Après administration d'une préparation orale,  
la substance active est délivrée généralement par diffu-  
sion passive à travers la membrane gastro-intestinale.

35

La forme galénique et les caractéristiques physico-chimiques du médicament influencent la dissolution et la biodisponibilité du principe actif.

On simule ces mécanismes par un test de dissolution *in vitro*. Ce test permet de noter les influences des différentes formules ci-dessus sur le taux de libération du principe actif dans des conditions reproductibles.

- Matériels et méthode :

- 10 . bain thermostaté à 37°C,
- . volume du milieu de dissolution de 1 l,
- . système palme à vitesse d'agitation de 60 t/min,
- . pompe péristaltique de débit 7,5 ml/min,
- 15 . suivi de la dissolution du principe actif à 280 nm (spectrophotomètre U.V. à flux continu et automate Hewlett-Packard).

La cinétique de dissolution est suivie dans un milieu à pH gastrique (acide chlorhydrique à 0,1 N ; pH = 20 1,2).

La mesure de l'absorbance est effectuée toutes les 5 minutes jusqu'à t<sub>60</sub> min, puis toutes les 10 minutes.

- Résultats et interprétation :

25 Les cinétiques de libération du paracétamol dans les différentes formules sont représentées à la figure 1, qui comporte en abscisse le temps de dissolution en minutes et en ordonnée le pourcentage de dissolution du paracétamol.

30 Deux courbes ont une cinétique très lente (formules A et B) : on observe un effet de libération prolongée du paracétamol ; cet effet prolongé est plus marqué lorsque le paracétamol est dissous au préalable, avant la préparation du gel (formule A).

35 La cinétique de la formule C a le même profil de dissolution que les formes classiques, comprimés ou

gélules (formules 2 et 3), après un temps de latence d'environ 30 minutes observé au début de la dissolution, temps qui correspond vraisemblablement au temps nécessaire pour que les bords de la capsule molle se  
5 décollent et libèrent le paracétamol.

b) Essai de délitement :

Les essais sont effectués dans 3 milieux à  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  :

- solution neutre (eau distillée/pH = 6,7),
- 10 - milieux à pH gastrique reconstitué (acide chlorhydrique à 0,1 N/pH = 1,2),
- milieux à pH intestinal reconstitué (*intestinal fluid, simulated/U.S.P. XXII*) :
  - . 6,8 g de dihydrogénophosphate de potassium
  - 15 ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) dans 250 ml d'eau,
  - . ajouter 190 ml de soude (NaOH) à 0,2 N,
  - . ajouter 400 ml d'eau,
  - . ajouter 10 g de pancréatine,
  - . mélanger et ajuster la solution à pH =  $7,5 \pm$
  - 20 0,1 avec la solution de soude 0,2 N,
  - . q.s.p. à 1000 ml.

Les essais ont été effectués sur :

- un film de gélatine plastifié avec 70 % de sorbitol et 30 % de glycérol (essais 1 et 2) ;
- 25 - un film plastifié avec du xylitol (essais 3 et 4), stabilisé à température et hygrométrie ambiantes ;
- un film plastifié avec 70 % de sorbitol et 30 % de glycérol (essais 5 et 6), stabilisé à température et hygrométrie ambiantes.

30 Chaque film découpé pèse la même masse de 10 mg, puis est placé dans les déliteurs.

Les films de gélatine ont été fabriqués selon le protocole suivant :

- dissolution de la gélatine dans de l'eau à  
35  $80^\circ\text{C}$ ,



24

- addition des plastifiants  
(sorbitol/glycérol),

- stabilisation à température et hygrométrie  
ambiantes.

5

c) Résultats :

1) Milieu neutre :

|    |    | Temps de délitement total (min) |
|----|----|---------------------------------|
| 10 | E1 | 24                              |
|    | E2 | 24                              |
|    | E3 | 40                              |
|    | E4 | 39                              |
| 15 | E5 | 45                              |
|    | E6 | 45                              |

2) Milieu à pH gastrique :

20

|    |    | Temps de délitement total (min) |
|----|----|---------------------------------|
| 25 | E1 | 20                              |
|    | E2 | 21                              |
|    | E3 | 19                              |
|    | E4 | 20                              |
| 30 | E5 | 33                              |
|    | E6 | 33                              |

30

35

## 3) Milieu à pH intestinal :

|    |    | Temps de délitement total (min) |
|----|----|---------------------------------|
| 5  | E1 | 30                              |
|    | E2 | 30                              |
|    | E3 | = 90                            |
|    | E4 | = 90                            |
| 10 | E5 | > 240                           |
|    | E6 | > 240                           |

Ces tests montrent un comportement similaire des films conformes à l'invention par rapport aux films de gélatine en milieu gastrique.

En milieu neutre, les films à base de gliadines sont plus longs à se déliter et ce phénomène est accentué à un pH intestinal.

Ceci montre l'intérêt de tels films, d'origine végétale par rapport à d'autres films.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée de la présente invention.

30

35

## REVENDEICATIONS

1') Film à base d'un polymère, caractérisé en ce qu'il est constitué par un polymère hydrophobe comprenant :

- 5 (a) au moins une prolamine d'origine végétale,  
(b) au moins un plastifiant choisi dans le groupe constitué par les hydrates de carbone et les esters tels que phtalates, adipates, sébacates, phosphates, citrates, tartrates et malates,  
10 le rapport prolamine:plastifiant étant compris entre 2:1 et 2:0,5 et

(c) 5 à 30 % d'au moins un solvant choisi parmi les monools, les diols et l'eau.

- 2') Film polymérique selon la revendication 1,  
15 caractérisé en ce que les hydrates de carbone sont de préférence des polyols.

- 3') Film polymérique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que le plastifiant est choisi parmi le glycérol, le sorbitol, le  
20 xylitol, le PEG 400 et le PEG 1000 ou un mélange de ceux-ci.

- 4') Film polymérique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le plastifiant est un mélange de sorbitol et de glycérol  
25 dans des proportions comprises entre 2:1 et 2,5:1.

5') Film selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il est constitué à partir d'une composition liquide de départ, qui comprend :

- . entre 40 et 80 % d'au moins une prolamine en  
30 solution dans un solvant hydroalcoolique dont le titre en alcool est compris entre 40 et 80 %, et

- . au moins un plastifiant, le rapport plastifiant:solution alcoolique de prolamine étant compris entre 0,10:1 et 0,50:1, de préférence entre 0,20:1 et  
35 0,23:1.

6') Procédé de préparation d'un film polymérique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend :

(a) l'addition d'au moins un plastifiant, sous agitation, à une solution hydroalcoolique d'au moins une prolamine de céréale, à une température comprise entre la température ambiante (18-20°C) et 40°C, et

(b) obtention d'un gel.

7') Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que, pour l'obtention d'un film sec, le gel obtenu en (b) est :

(c) étalé sur un support approprié et

(d) soumis à un séchage.

8') Procédé selon la revendication 6 ou la revendication 7, caractérisé en ce que préalablement à l'étape (a), les prolamines sont avantageusement extraites de la farine de céréale ou du gluten frais par :

- extraction à l'aide d'un solvant hydroalcoolique dont le titre alcoolique est compris entre 40 et 80 %, à une température comprise entre la température ambiante et 40°C,

- séparation de la phase solide et de la phase liquide,

- concentration en prolamines de la phase liquide obtenue et obtention d'une solution hydroalcoolique à 50 à 80 % en prolamines.

9') Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisé en ce que l'étape (d) de séchage est réalisée à une température comprise entre 20°C et 26°C, et à un taux d'humidité relative compris entre 50 et 75 %.

10') Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisé en ce que l'étape (d) de séchage est réalisée à une température comprise entre

55°C et 65°C et à un taux d'humidité relative compris entre 2 et 10 %.

11') Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 10, caractérisé en ce que l'étape de séchage dure entre 16 et 70 heures.

12') Composition, caractérisée en ce qu'elle comprend un film selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, associé à au moins une substance active.

13') Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend une composition selon la revendication 12.

14') Produit diététique ou alimentaire, caractérisé en ce qu'il comprend une composition selon la revendication 12.

15') Matériau biodégradable, caractérisé en ce qu'il comprend un film polymérique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

16') Produit cosmétologique, caractérisé en ce qu'il comprend une composition selon la revendication 12.

17') Support de culture cellulaire, caractérisé en ce qu'il comprend une composition selon la revendication 12.

1/1

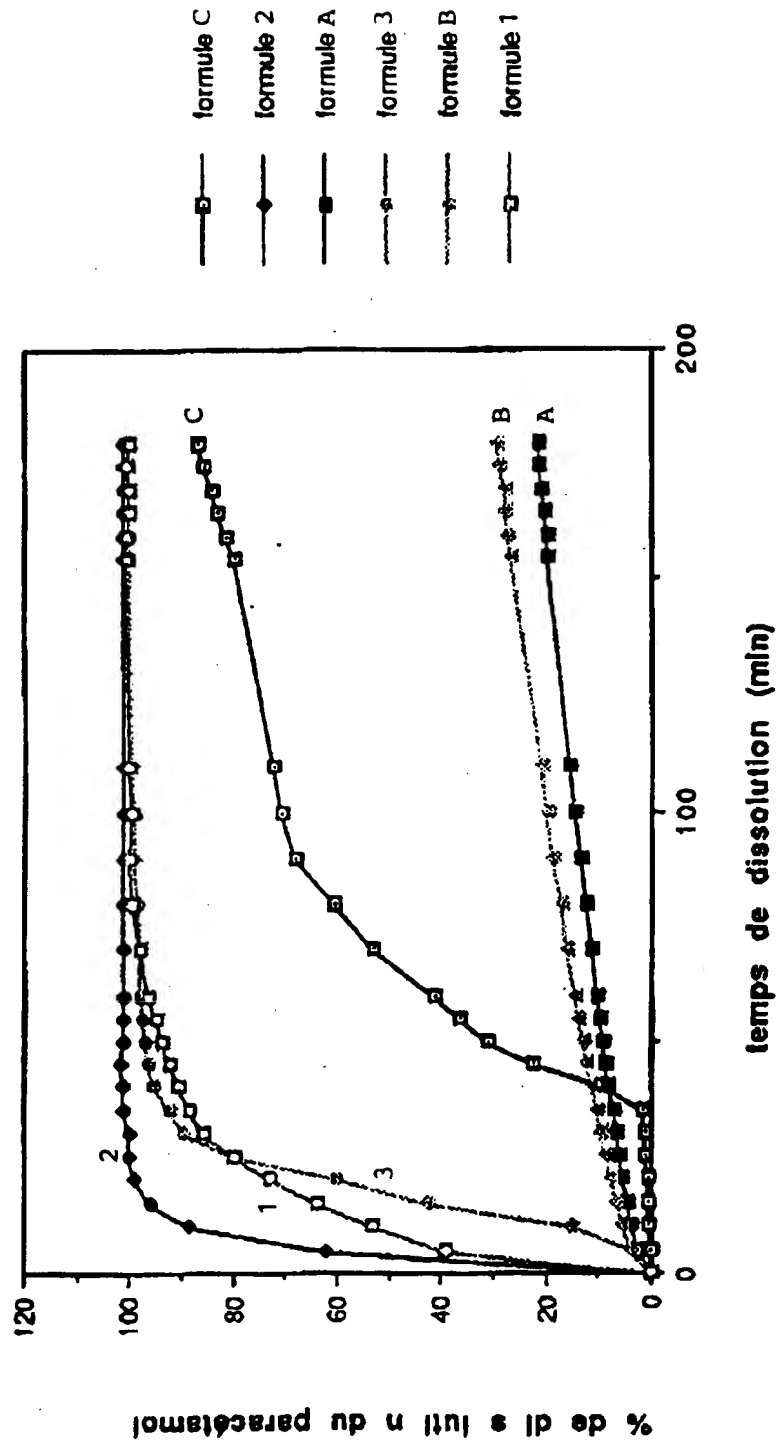


FIGURE 1

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement  
nationalFA 491473  
FR 9311667

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS  |  | Revendications<br>concernées<br>de la demande<br>examinée |
|--|--|---|
| Catégorie  | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes   |   |
| X  | US-A-3 840 676 (ATSUSHI YAMAMOTO)<br><br>* colonne 1, ligne 37 - colonne 3, ligne 14; revendications 1,2; exemples 4,5 *   | 1,6,7,<br>14,15   |
| X  | US-A-5 182 130 (HARALAMPU ET AL.)<br><br>* colonne 3, ligne 22 - colonne 5, ligne 4; revendications 1,2,7,11,12 *<br>* colonne 6, ligne 3 - colonne 8, ligne 29; exemples a-d *    | 1-3,6,7,<br>12-15   |
| X  | US-A-5 217 736 (FEENEY ET AL.)<br><br>* colonne 4, ligne 49 - colonne 5, ligne 27; revendications 1,2 *<br>* colonne 6, ligne 39 - colonne 7, ligne 38 *                           | 1-3,5-7,<br>14,15<br>10                                   |
| X  | US-A-5 160 742 (MAZER ET AL.)<br><br>* colonne 6, ligne 52 - colonne 8, ligne 14; revendications 1,12 *  | 1-3,<br>12-15<br>5  |
| X  | EP-A-0 090 559 (GENERAL FOOD CORPORATION)<br><br>* page 5, ligne 1 - page 6, ligne 3; revendications 1,5,7,12,15; exemple 1 *  | 1,2,5,<br>14,15<br>6                                      |
| X  | WO-A-90 03123 (ENZYTECH INC.)<br><br>* page 4, ligne 16 - page 5, ligne 15; revendications 3,4,14-18,20-27,37,40-51 *<br>* page 12, ligne 16 - page 19, ligne 18; exemples 16-21 * | 1-3,6,<br>12-15   |
| ---<br>-/--  |  |   |
| Date d'achèvement de la recherche  |  | Examinateur   |
| 5 Juillet 1994   |  | Derz, T   |
| <p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/> Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/> A : pertinent à l'encontre d'un motif une revendication ou arrière-plan technologique général<br/> O : divulgation non-écrite<br/> P : document intercalaire</p> <p>T : thème ou principe à la base de l'invention<br/> E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br/> D : cité dans la demande<br/> L : cité pour d'autres raisons<br/> &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> |  |   |

3

EPO FORM 1500 (04/93) (P0413)

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2710649

N° d'enregistrement  
nationalFA 491473  
FR 9311667

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS  |   | Revendications<br>concernées<br>de la demande<br>examinée |
|--|---|---|
| Catégorie  | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes  |   |
| X  | US-A-3 477 864 (YOJI TUJI)<br>* colonne 2, ligne 24 - ligne 41;<br>revendication 1 *  | 1,12,13   |
| A  | ---<br>DATABASE WPI<br>Week 9302,<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>AN 93-016145<br>& SU-A-1 712 826 (UNIV DNEPR) 15 Février<br>1992<br>* abrégé *       | 6,7,11,<br>12,17  |
| X  | ---<br>DATABASE WPI<br>Week 9042,<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>AN 90-319003<br>& SU-A-1 551 318 (MOGIL TECH. INST.)<br>* abrégé *                   | 6   |
| A  | ---<br>DATABASE WPI<br>Week 9127,<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>AN 91-196930<br>& JP-A-3 121 198 (NISHIN FLOUR MILL KK) 23<br>Mai 1991<br>* abrégé * | 12-15   |
| A  | ---<br>DATABASE WPI<br>Week 9209,<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>AN 92-070078<br>& JP-A-4 016 182 (TAKARA SHUZO KK)<br>* abrégé *                     | 15  |
|  | ---<br>-/--   |   |
| Date d'achèvement de la recherche  |   | Examineur   |
| 5 Juillet 1994   |   | Derz, T   |
| <p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/>A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général<br/>O : divulgation non-écrite<br/>P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br/>D : cité dans la demande<br/>L : cité pour d'autres raisons<br/>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> |   |   |

3

EPO FORM 1500 (12.92) (PUBLI)



INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la rechercheFA 491473  
FR 9311667

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS   |  | Revendications<br>concernées<br>de la demande<br>examinée |
|---|--|---|
| Catégorie   | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes   |   |
| A   | DATABASE WPI<br>Week 9342,<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>AN 93-330528<br>& JP-A-5 236 889 (ASAHI DENKA KOGYO KK)<br>* abrégé *<br>----- | 8   |
|   |  | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHES (Int.C.5)               |
|   |  |   |
| Date d'achèvement de la recherche   |  | Examinateur   |
| 5 Juillet 1994  |  | Derz, T   |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES<br>X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un<br>autre document de la même catégorie<br>A : pertinent à l'encontre d'un motif une revendication<br>ou arrière-plan technologique général<br>O : divulgation non-écrite<br>F : document intercalaire<br>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure<br>à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date<br>de dépôt ou qu'à une date postérieure<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>A : membre de la même famille, document correspondant |  |   |

3

EPO FORM 1500 (04.92) (P04C1)